Geneva

Aus dem pathologischen Institut der Universität Genf
Direktor: Prof. Dr. M. Askanazy

Lane Medical Library

Über die ersten Stunden der Entzündung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

an der medizinischen Fakultät
der Universität Genf

vorgelegt von

Theodor Ernst
prakt. Arzt von Zürich

Jena
Gustav Fischer
1926

Aus dem pathologischen Institut der Universität Genf
Direktor: Prof. Dr. M. Askanazy

Über die ersten Stunden der Entzündung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

an der medizinischen Fakultät
der Universität Genf

vorgelegt von

Theodor Ernst
prakt. Arzt von Zürich

Jena
Gustav Fischer
1926

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le professeur Askanazy, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 23 décembre 1925. Le Doyen: H. Cristiani.

Thèse No. 1187.

Abdruck aus den „Beiträgen zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie", begründet von Ziegler, herausgegeben von Aschoff. (Bd. LXXV, H. 2, 1926.)

I. Einleitung, Literatur.

Die vorliegende Arbeit bezweckt, in experimentell erzeugten Entzündungsherden, durch Untersuchung frühzeitiger Stadien, die jüngsten mikroskopisch sichtbaren Veränderungen im Beginne einer Entzündung festzustellen. Meine Beobachtungen richteten sich in erster Linie auf die Veränderungen am Gefäßendothel von Kapillaren und kleinsten Venen, daneben aber auch auf das Verhalten der Stroma-, einschließlich Wanderzellen. Die Untersuchungen machte ich an weißen Ratten, bei denen ich kleine Mengen von Terpentinöl unter die Haut spritzte. Nach bestimmten Zeiträumen untersuchte ich die betreffenden Gewebsstücke unter Anwendung der verfeinerten Färbemethoden als Erkennungsmittel.

Trotz der sehr ausgedehnten Forschungen auf dem Gebiete der Entzündung und der vielfachen Resultate, die diese Arbeiten gezeitigt haben, findet sich, wie die folgende Literaturübersicht zeigt, erstaunlicherweise eine Lücke in den Versuchsreihen: es fehlt der erste Anfang, dessen morphologische Erscheinungen man anscheinend zu spät gesucht hat. —

P. von Baumgarten schreibt in seinem jüngst erschienenen Buche über Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase [1]) (S. 32): „Wenn

[1]) S. F. Lehmann's Verl. München 1925.

wir im Beginne akuter exsudativer Entzündung, trotz bereits vorhandener Infiltration der Gewebsmaschen mit ausgewanderten farblosen Blutzellen, an den fixen Parenchymzellen keinerlei mikroskopisch wahrnehmbare Veränderungen sehen können, so ist damit nicht bewiesen, daß die Zellen nicht eine Einwirkung des Entzündungsreizes erfahren und eine Alteration durch denselben erfahren haben. Denn die Gefäßendothelien lassen im Beginne der akuten Entzündung ebenfalls keinerlei mikroskopische Strukturveränderungen erkennen, und doch müssen wir gewisse feinere Altererationen in denselben annehmen, um die Veränderungen der Blutzirkulation, die Exsudation von Blutplasma und den Durchtritt der farblosen (und farbigen) Blutkörperchen zu erklären."

Im neuen Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl-Marchand finden sich in dem umfassenden Kapitel „Von der Lehre der Entzündung" (4. Bd., 1. Abt., 1924) nur sehr spärliche und dem Literaturstande entsprechend unbestimmte Angaben über die von mir gesuchten frühesten Veränderungen im entzündeten Gewebe. Auf S. 442 einzig sind Untersuchungen von Oeller [1]) mitgeteilt: wo sich bei immunisierten Tieren (Meerschweinchen) mittelst Hühnerblutkörperchen, nach neuer Einspritzung schon nach 3 Minuten massenhaft Hühnerblutkörperchen mit gut erhaltenen Kernen in den Endothelzellen der Lungenkapillaren fixiert fanden, nach 5 Minuten in stark geschwollenen Endothelzellen Blutkörperchen, deren Kerne in Degeneration begriffen waren, dann nur noch Zerfallsreste. In nicht immunisierten Tieren war der Verlauf viel langsamer.

Andere Arbeiten aus der Literatur, die für diese Untersuchungen von besonderem Interesse waren, sind:

1. „Über die Veränderungen im Unterhautbindegewebe bei der Entzündung" von Dr. J. J. Scheltema [2]) wo ebenfalls durch Einspritzungen von 0,2 g Terpentinöl unter die Haut von Kaninchen Entzündungsherde gesetzt wurden, die aber erst nach 24 Stunden frühestens untersucht wurden.

2. „Über die histologischen Vorgänge bei der durch Terpentin hervorgerufenen Entzündung im Unterhautzellgewebe" von Dr. Franz Bardenheuer [3]). Bei den Experimenten wurden wieder Terpentinöl-Einspritzungen (1 ccm) unter die Haut von Kaninchen gemacht. Die ersten Untersuchungen wurden hier schon nach 2—3 Stunden vorgenommen und es resultierte dabei in den ersten Stadien: Nekrose in den zentralen Partien, in der Umgebung entzündliches Ödem, Degenerationsstadien an Bindegewebselementen und Leukocyten, Randstellung der Leukocyten in den Gefäßen. Erst nach 16—18 Stunden treten in

[1]) Med. Ges. Leipzig, Sitzg. v. 28. XI. 1922 u. 28. I. 1924, Münch. med. Wochenschr. VII, 1924, 218.

[2]) Deutsche med. Wochenschr., 12. Jahrg. 1886, Nr. 27, S. 461.

[3]) Ziegler's Beiträge Bd. 10, S. 394.

größerer Entfernung des nekrotischen Bezirkes allmähliche Vergrößerung und stärkere Kernfärbung der Bindegewebszellen auf, — von der 26. Stunde an mitotische Kernteilungsfiguren an den Bindegewebskernen. — Dieser Untersucher hat also schon relativ früh das Bild an der Injektionsstelle gemustert, aber noch ohne etwas auffinden zu können.

3. „Zur Histologie der akuten bakteriellen Entzündung" von Dr. Alexander-Lewin [1]). Es handelt sich um experimentelle Entzündungsversuche im Unterhautbindegewebe von Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Ratten bei Milzbrand- und Staphylokokkeninjektionen. Es wurden Versuchsreihen angelegt bei denen die jüngsten Ergebnisse nach 4 Stunden im ersten Falle, nach $4\,^1/_2$ Stunden im zweiten Falle gewonnen wurden. Diese lauten bei Milzbrand: nach 4 Stunden: Quellung der Bindegewebsfaserbündel, später hydropische Degeneration der Kerne, kleine Leukocytenansammlungen; — „in späteren Stadien" (es besteht keine genaue Angabe, doch kann man ca. auf das Ende des ersten Tages schließen) kollosales extra- und intracelluläres, schleimig-seröses Ödem, zerstreute oder zu Häufchen versammelte Leukocyten, größtenteils von polynukleärem Typus, daneben aber auch sehr viele mononukleäre. Zugleich treten in diesen Stadien zuerst vereinzelte Karyokinesen auf und zwar fast ausschließlich im Endothel der kleinsten Venen. Diese Karyokinesen finden sich aber nicht vor 24 Stunden. (Nach 30 Stunden auch Mitosen in Bindegewebszellen . . .).

Bei Staphylokokken: nach $4\,^1/_2$ Stunden: vereinzelte Leukocyten, — nach 8 Stunden: größere Leukocytenhäufchen um die Gefäße, noch keine Veränderungen an den fixen Bindegewebszellen, — nach 24 Stunden: erste Mitosen, zuerst im Endothel der kleinen Venen, erst später auch in der Adventitia und bei fixen Bindegewebszellen, besonders in der Nähe der Gefäße.

4. „Das Verhalten der Endothelien bei der akuten und chronischen Entzündung, sowie bei dem Wachstum der Geschwülste" von Dr. Max Borst [2]). Als Gefäßendothelveränderungen bei akuter Entzündung werden hier angegeben: einfache Schwellungszustände, die Kerne werden durchsichtiger, mehr bläschenförmig; es kann sich Ablösung des Endothels anschließen. — Proliferation an Endothelien nur bei längerer Dauer des Entzündungsprozesses.

5. „Oxydase und ähnliche Reaktionen bei entzündlichen Prozessen" von G. Herzog [3]). Der Autor dieser Arbeit findet bei verschiedenen Fällen von Entzündung (Appendicitis perforata, Magenphlegmone, eitriger Pyelonephritis, subakuter Glomerulonephritis, entzündlich geschwollenen Lymphdrüsen, Encephalitis epidemica, Typhus) mittels Oxydasen-Reak-

[1]) Arbeiten aus dem path. Institute zu Tübingen I. Bd, 1891—92, S. 47.
[2]) Verhandlungen d. physik. — med. Ges. zu Würzburg, 31. Bd., 1897.
[3]) Münch. med. Wochenschr. Nr. 36, 1922.

tionen aus ungranulierten Vorstufen die ganz fein granulierten Einkernigen entstehen, die im Blute den sog. Mononukleären und Übergangsformen entsprechen.

Diese und weitere Nachforschungen in der Literatur führen in der Mehrzahl in das große Feld der Diskussionen über den Ursprung und die Beziehungen der verschiedenen mesenchymalen Zellelemente zueinander, und zu den Erörterungen über die Art der Beteiligung der verschiedenen Elemente bei der Reaktion, ob sie primär oder sekundär, ob sie progressiver oder regressiver Natur sei. — Gleich steht man mitten in den Gegensätzen der Virchow'schen primären Cellularreaktion zur Cohnheim'schen primären Auswanderungstheorie, der Grawitz'schen Vereinigung beider Lehren und all der Ansichten, die bald mehr der einen oder anderen Richtung angehören und durch neue Befunde die Kenntnisse bereichern.

Die folgenden Ausführungen sollen aber im Rahmen eines morphologischen Beitrages bleiben.

II. Versuchsanordnung.

Zur Erzeugung der Entzündungsherde spritzte ich bei weißen Ratten je 0,2 ccm Oleum terebintinae rect. unter die Haut. Jedesmal änderte sich die Dauer, während welcher der Entzündungsreiz wirken durfte, indem ich die Untersuchung zu verschiedenen Zeiten nach der Einspritzung vornahm. Die übrigen Versuchsbedingungen blieben nach Möglichkeit gleich. Auf diese Weise erhielt ich eine Versuchsreihe, in der nebst einem Testpräparate (ohne Einspritzung), Entzündungsherde mit einem Alter von 5, 15, 30 Minuten, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 24 Stunden gewonnen wurden.

Das Terpentinöl spritzte ich bei jeder Ratte an 2—4 verschiedenen, möglichst weit voneinander getrennten Stellen ein, und wählte dazu das lockere Subkutangewebe der Abdominalhaut (Regiones abd. sin. et dextr.) bei 3 und 4 Einspritzungen am gleichen Tiere des weiteren die Regiones axillarum sin. et dextr. Die Einspritzungen wurden in Äthernarkose zu verschiedenen Zeiten gemacht, die Herausschneidung der Gewebsstücke am mit Äther getöteten Tiere vorgenommen.

Vor den Einspritzungen rasierte ich die betreffenden Hautstellen absichtlich nicht, um nicht durch ungewollte Hautverletzungen störende Reize zu erzeugen. Ich nahm aber auch keine Hautreinigungen vor, weil das Terpentinöl an sich genügend bakterizid wirkt. Es traten denn auch an der Einstichstelle, selbst nach 24 Stunden, keine entzündlichen Veränderungen zu Tage.

Um für die weitere Verarbeitung möglichst geeignete und übersichtliche Gewebsstücke zu erhalten, schnitt ich am Abdomen im Reaktions-

bereiche die ganze Bauchwand heraus, bei den Axillarpartien die Weichteile bis an die Rippen heran.

Die Gewebsstücke wurden mindestens 24 Stunden in Formalin-Müller-Lösung fixiert, und dann ein Teil für die Färbungen nach Unna-Pappenheim, van Gieson und Giemsa in Paraffin eingebettet, der andere Teil, für die Peroxydasenreaktion, nach der Gefriermethode geschnitten.

Die Paraffinpräparate erforderten eine möglichst sorgfältige Einbettung, da sonst das verwendete Hautmaterial stark schrumpfte und sich außerordentlich schlecht schneiden ließ. Die anfänglich schlechten Resultate bei der gewöhnlichen Paraffineinbettung veranlaßten mich verschiedene andere Einbettungsmethoden zu versuchen. Schließlich kam ich aber auf die erstgewählte Methode zurück, die mir, bei Anwendung genügender Vorsicht, durchaus befriedigende Resultate gab. Hauptbedingung dabei war die möglichst allmähliche und langdauernde Entwässerung der Gewebsstücke.

Entwässerung und Einbettung geschahen folgendermaßen:

1. Auswaschen der fixierten Gewebstücke.
2. Einlegen in 50 % Alkohol während 2—3 Stunden.
3. „ „ 70 % „ „ 2—3 „
4. „ „ 96 % „ „ 12—24 „
5. „ „ Alc. abs. I. „ 6—12 „
6. „ „ „ „ II. „ 6—12 „ (am Schlusse im Brutschranke auf 37° erwärmen).
7. Einlegen in Xylol bei 37° bis Präparat gut aufgehellt, d. h. bis zu 1 Stunde.
8. Einlegen in Xylol-Paraffin bei 56° während 1 Stunde.
9. „ „ Paraffin I. „ 56° „ 2—3 Stunden (Paraffin Altmann).
10. Einlegen in „ II. „ 56° „ 5—6 „
11. Gießen der Blöcke usw.

Die dauerhaftesten und gleichmäßigsten Färberesultate nach Unna-Pappenheim erhielt ich folgendermaßen:

1. Die aufgezogenen und in Xylol und Alc. abs. entparaffinierten Schnitte werden in frischem Wasser gewässert,
2. in eine frischfiltrierte Methylgrün-Pyronin-Lösung (vgl. Schmorl) gestellt und $^3/_4$ Stunden im Brutschrank bei 56° gelassen,
3. im Gefäß bei Zimmertemperatur während ungefähr 1 Stunde zum langsamen Abkühlen stehen gelassen,
4. die Schnitte in frischem Wasser gründlich geschwenkt, bis keine blauen Farbwolken mehr entstehen (d. h. ca. $^1/_4$—$^1/_2$ Minute),
5. und dann mit Filtrierpapier gut getrocknet.
6. Differenzieren mit einem Gemisch von Alc. abs.-Aceton zu gleichen Teilen. Hier ist es wichtig, die Schnitte gut und lange zu differenzieren, bis sie einen zarten, eher blassen Farbton angenommen haben (persönliche, durch die mikroskopische Kontrolle gewonnene Erfahrung leitet hier aber besser als bestimmte Angaben).
7. Aufhellen in Xylol,
8. Einbetten mit neutralem (!) Balsam.

Auf diese Weise erhielt ich bei meinem Ratten-Haut-Material am besten die von Unna-Pappenheim gefundene grüne Kernfärbung und Rotfärbung des basophilen Protoplasmas, während das übrige Bindegewebe gut entfärbt war. Einen roten Farbton nahmen auch die roten Blutkörperchen, die Muskelfibrillen und die epithelialen Teile der Haut, sowie der im Schnitte getroffenen Schweiß- und Milchdrüsen an.

III. Die mikroskopischen Befunde.

Die Beschreibung der mikroskopischen Befunde folgt hier so, daß die Präparate nach den 4 Färbemethoden getrennt dargestellt werden, damit die Reihe der Erscheinungen bei jeder Sonderfärbung klarer hervortritt. Im anschließenden Kapitel IV werden dann die Ergebnisse der Einzelreihen zu einer gemeinsamen Übersicht zusammengefaßt.

Im Interesse der kürzeren Darstellung füge ich die Befunde der Giemsa-Präparate, da sie nur eine Variation der Unna-Pappenheim-Bilder liefern, diesen an, und erwähne zudem nur ergänzende Befunde, die dank der Einwirkung der neutro- und azidophilen Färbung hervortreten.

A. Unna-Pappenheim-Färbungen (einschl. der Giemsa-Befunde).

1. Präparat: stammt von einer Ratte, bei der kein Eingriff gemacht wurde (Testpräparat).

Sowohl im Corium wie in der Subcutis sind Mastzellen in ziemlich großer Zahl vorhanden, besonders reichlich aber im Gebiete des Musculus subcutaneus. Im Corium sind die Mastzellen stark kontrahiert, in der Subcutis, besonders im Anschluß an die Muskulatur sind sie ausgebreitet und fallen schon bei schwacher Vergrößerung auf. Die Granula der Mastzellen haben einen kupferroten Farbton. In der Muskulatur finden sich Sarkosporidien.

Mit Ölimmersion: sieht man nur die schmalen blau-grünen Bindegewebskerne, meist überhaupt keine, oder selten nur eine Spur rötlich angefärbten Protoplasmas.

2. Präparat:
Tötung der Ratte 5 Minuten nach der Einspritzung.

Die Haut bis zur Bauchmuskulatur (einschließlich des musc. subcutaneus) ist breiter als im Testpräparat. Stellenweise zeichnet sich eine Gruppe von Blutgefäßen, Kapillaren und kleinen Venen besser ab durch mäßige Füllung mit Blutkörperchen. Die kleineren Arterienzweige sind etwas geöffnet und enthalten auch noch etwas Blut. An den Bindegewebszellen sind keine Veränderungen zu bemerken. Zwischen den Bindegewebslamellen der Subcutis finden sich etwas breitere Spalträume. Die Lymphräume unter dem Perineurium sind an den Subkutan-Nerven

etwas erweitert. Die Mastzellen erscheinen eher etwas kontrahiert und rund.

Mit Ölimmersion: Die Bindegewebszellen bestehen nur aus dem Kern mit einer Spur von nicht gerötetem Protoplasmasaum. Nur selten sieht man Bindegewebszellen von endothelialer Form, wo das Protoplasma sich eben rötlich angefärbt hat. In den Kapillarwänden treten die Kerne gut hervor, aber ohne ausgesprochenen Protoplasmasaum. Stellenweise scheint die relativ dichtere Aneinanderreihung der Kerne für eine Schwellung der Kerne zu sprechen. Die Zunahne müßte dann in der Längsrichtung erfolgt sein.

Ergebnis: Das Gewebe ist stärker durchfeuchtet als beim Kontrolltier; Andeutung von Endothelkernschwellung an den Kapillaren; Gefäße fallen mehr ins Auge.

3. Präparat: 15 Minuten nach der Einspritzung.

Das Bild ist im Wesentlichen das gleiche. Man bemerkt wiederum mehr Gefäße als in der Norm, die sich durch ihre Blutfülle auszeichnen.

Mit Ölimmersion: sieht man auch jetzt das Bild einer ruhenden, inaktiven Bindegewebszelle. Der Kern ist wie gewöhnlich platt, das Protoplasma hat einen kaum rosigen Ton angenommen. In den Kapillaren sind die Endothelien z. T. im Flachschnitt zu sehen. Ihr Protoplasma ist stellenweise reichlicher als in der Norm, mit einem Hauch von Rosafärbung. Zum großen Teil sind die Kerne aber platt und ohne Protoplasmasaum sichtbar. In der dichten Blutsäule fällt hier und da auf, daß die Zahl der Leukocyten vermehrt ist (einmal liegen in einer Kapillare 3 Leukocyten nahe beieinander an der Innenwand des Gefäßes).

Ergebnis: Durchfeuchtung des Gewebes bleibt bestehen; die Gefäße fallen reichlicher durch Blutfüllung auf; Bindegewebszellen noch nicht merklich beeinflußt; die Kapillarendothelien fangen an hier und da zu schwellen und eben basophil zu werden; Ansatz zu Leukocytose.

4. Präparat: 30 Minuten nach der Einspritzung.

Immer noch sticht die Erweiterung der Kapillaren und kleinen Venen hervor. Von Zeit zu Zeit findet man ganze Gruppen erweiterter Kapillaren im lockeren Bindegewebe. Es gibt Stellen, wo man in einem Gesichtsfelde 8—10 Blutkapillaren, einschließlich ganz kleiner Venen hart nebeneinander findet, alle mit erweitertem Lumen und bis zur Gefäßwand mit roten Blutkörperchen erfüllt. Die Bindegewebszellen sind inzwischen größer geworden und haben ein basophiles Protoplasma angenommen. Die Mastzellen bleiben kontrahiert.

Mit Ölimmersion: Das Protoplasma der Bindegewebszellen, sei es spindelförmig oder endothelial ausgebreitet, ist überall basophil geworden. Der Kern ist z. T. dunkel geblieben, z. T. auch umfangreicher und heller ge-

färbt. Das Protoplasma löst sich von der Grundsubstanz deutlich ab. Die kollagenen Bündel sind ganz farblos, das Protoplasma scharf in seinen Umrissen gezeichnet. In den Kapillarendothelien ist der Kern gut sichtbar, zuweilen auch deutlich von Protoplasma umgeben. Aber dieses Protoplasma ist kaum deutlich rot gefärbt, im Gegensatz zum Protoplasma der Bindegewebszellen. Was allfällige Wanderzellen im Gewebe anbetrifft, so sieht man selten eine runde Zelle mit rötlichem Protoplasma und einem Kern, der nicht dunkler gefärbt ist, als der Kern der Stromazellen, daher kann es sich eher um abgerundete Stromazellen als um hämatogene Wanderzellen handeln.

Ergebnis: Erweiterung von Kapillaren und kleinen Venen bis zur Bildung weiter Kapillargruppen. Schwellung und Basophilie der Bindegewebszellen, z. T. als Spindeln oder endothelial platt. Kerne z. T. ebenfalls vergrößert, mehr bläschenförmig; die aktivierten Zellen fangen an sich von der Grundsubstanz abzulösen und werden einzeln zu Wanderzellen. In den Gefäßen Kerne deutlicher und mit Protoplasmasaum, der meist noch nicht deutlich rot ist.

5. Präparat: 1 Stunde nach der Einspritzung.

In der Haut sind keine besonderen Veränderungen bemerkbar. Die Mastzellen, die sich oft an Gefäße anschließen, sind meist länglich, seltener abgerundet. In der Subcutis sind die Mastzellen etwas häufiger zusammengezogen, aber es sind auch mehrere länglich gestreckt geblieben. Im Subkutangewebe fällt die Lockerung des Bindegewebes durch Bildung breiter Spalten und die gruppenförmige Anhäufung erweiterter und stark gefüllter, kleiner Blutgefäße auf. So kann man in einem Gesichtsfelde bei starker Vergrößerung ca. 3 Dutzend solcher Gefäßchen (Kapillaren und kleine Venen) zählen. In den anderen Gesichtsfeldern ist die Zahl der Gefäße kleiner, aber dafür sind es mehr kleine Venen, die durch ihre Erweiterung hervortreten. In diesen Gefäßen, namentlich in den kleinen Venen fällt mehrfach eine Leukocytose auf. — Was die Zellen im Gewebe betrifft, so sieht man etwas mehr Wanderzellen als nach $^1/_2$ Stunde, und zwar sind die Zellen, wie die

Ölimmersion mit Sicherheit erweist: zum großen Teil lymphoide Elemente. Unter diesen unterscheidet man seltener, aber mit vollkommener Sicherheit erkennbare Plasmazellen, deren reiches Protoplasma in Pyronin leuchtend rot, deren perinukleäre Vakuole scharf umrissen ist und deren Kern ein wenig exzentrisch gelagert erscheint. In der Methylgrün-Färbung tritt die Radstruktur noch nicht ganz deutlich hervor. Die Mehrzahl der lymphoiden Elemente entspricht Lymphocyten, oder steht ihnen wenigstens sehr nahe. Es sind runde kleine Zellen mit etwas schwächer basophilem, schmalem Protoplasma mit einem kugelig-runden, oder leicht eingebuchteten Kern. Diese Zellen finden sich gerne in der Nähe von Gefäßen, sind aber von der schmalen Adventitia deutlich getrennt. Öfters liegen sie

in einem Spaltraume, der die schmale Kapillaren- oder Venenadventitia teilweise umgibt. Unter den farblosen Blutzellen, die in der Blutsäule der Gefäße auffallen, sieht man neben vielen Leukocyten auch einige Lymphocyten von ganz demselben Verhalten. – Unter den Wanderzellen im Gewebe sind auch einige Leukocyten vorhanden. Die Bindegewebszellen sind z. T. mit einem basophilen Protoplasma ausgestattet. Die basophile Substanz tritt manchmal nur fleckförmig im Zelleib hervor. Manche Bindegewebszellen haben sich aber in Spindelzellen mit gleichmäßiger Basophilie des Leibes umgewandelt. An der Stelle, wo ganz erweiterte Gefäßkomplexe liegen, fällt im Bindegewebe eine dichtere Lagerung der zu breiteren Spindelzellen aufgequollenen Stromaelemente auf. Ebenso ist bemerkenswert, daß die Fortsätze der bisweilen sternförmig gestalteten Zellen auf Kosten der Grundsubstanz schärfer markiert sind. Was die Wand der Kapillaren und kleinen Venen betrifft, so sieht man an den Endothelien nur hier und da eine deutliche Basophilie des Protoplasmas. Meist ist die Zelle platt und dünn geblieben und das Protoplasma wenig markiert. Auch der Kern ist meistens noch frei von Schwellung. In der Kapillar- und Venenadventitia ist, abgesehen von den erwähnten Lymphocyten, nichts zu bemerken. Seltener ist eine Bindegewebszelle, von dem Verhalten der übrigen Stromazellen, der äußeren Gefäßwand angeschmiegt.

Ergebnis: erweiterte Gefäßgruppen springen stellenweise noch stärker in die Augen; zwischen den kollagenen Fasern Ödem; in den Gefäßen stärkere Leukocytose, daneben einige Lymphocyten; die Endothelien zeigen etwas mehr Basophilie; Bindegewebszellen vielfach basophil, z. T. fleckförmig basophil; manche Stromazellen breit spindelig oder mit sternförmigen Fortsätzen sind z. T. auf Kosten der Grundsubstanz schärfer markiert; einzelne Leukocyten im Gewebe, daneben einige Lymphocyten und Plasmazellen.

6. Präparat: ebenfalls 1 Stunde nach der Einspritzung.

Aber bei einer Ratte, bei der schon 3 ältere Entzündungsfelder, vor 8, 5 und 3 Stunden, angelegt worden waren, während das vorausgehend beschriebene Präparat das längstdauernde Entzündungsfeld bei einer anderen Ratte darstellt. Die sich aus der nachfolgenden Schilderung ergebenden Abweichungen vom obigen Präparate müssen einer allergischen Reaktion bei dieser Ratte zugeschrieben werden.

In der Haut und der Subcutis liegen verstreute Mastzellen, meistenteils in kontrahiertem Zustande. In der Muskulatur sind die Mastzellen mehr gestreckt. — Die bemerkenswertesten Veränderungen betreffen das Unterhautfettgewebe. Zunächst sieht man die Arterien und Venen erweitert und Gruppen von Kapillaren mit klaffenden Lumen, aber nicht immer mit Blut gefüllt. Schon bei schwächerer Vergrößerung fällt an einigen Stellen die Anhäufung von Zellen in dem ödematös gelockerten

Gewebe auf. Das Ödem nimmt nach der Muskulatur hin zu, indem die Maschen zwischen den Bindegewebsbündelchen und Fasern immer breiter werden, aber die stärkste Zellinfiltration liegt nicht an dem Orte des stärksten Ödems. In die Muskelfasern dringt keine zellige Ansammlung und auch im Bereiche des Subkutanmukels ist die Infiltration nicht stark. In einzelnen Fasern des Unterhautmuskels findet man Sarkosporidien. -- Die Zellen, die sich im Subkutangewebe angesammelt haben, zeigen in der erdrückenden Mehrzahl der Elemente die Form der gelapptkernigen Leukocyten. Mehrfach ist ihre Anhäufung im Umfange von kleinen Venen dichter. Meist liegen sie in einzelnen Exemplaren zwischen den Fasern zerstreut.

Mit Ölimmersion: Da wo sich die Leukocyten im Umfange der Gefäße anhäufen, fällt ein ganz besonderer Reichtum auch in den Gefäßen auf, sei es, daß das Gefäßlumen fast nur Leukocyten zeigt, sei es, daß die Leukocyten reichlich mit roten Blutkörperchen durchsetzt sind und namentlich den Randteil der Blutsäule einnehmen. Manche von den Leukocyten in der Wand und unmittelbar außerhalb des Gefäßkanals zeigen eine zackige Begrenzung, wie in amöboider Bewegung. Viele von den Elementen, die in amöboider Tätigkeit sind, sind in Unna-Pappenheim mit einem etwas dunkler roten Protoplasma ausgestattet als die Mehrzahl der Leukocyten, die frei im Gewebe liegen, bei denen das Protoplasma gerade noch rötlich gefärbt ist. Einzelne Gefäße zeigen das typische Bild der Randstellung. An einer Stelle sieht man zwischen Leukocytenring und Adventitia einer kleinen Vene 2 nebeneinander gelagerte Zellen, mit stark basophilem Protoplasma und anscheinend rundem Kern. Es hat den Anschein, als ob hier 2 Wandendothelien geschwollen und basophil geworden sind, obwohl alle anderen Zellen des Endothels in diesem Gefäße noch platt und frei von basophilem Protoplasma sind. In dem genannten Sinne dürfte sprechen, daß man in der nächsten Nähe der Gefäßwand 2 rundliche, basophile Zellen mit je einem runden Kern findet, die aussehen wie abwandernde Endothelien. Auch in anderen Gefäßen mit Anzeichen von Randstellung finden sich einige Endothelien mit beginnender Schwellung und basophilem Protoplasma. In anderen Gefäßen mit ausgesprochener Leukocytose sind basophile Zellen nachweisbar, bei denen aber die Entscheidung nicht immer leicht ist, ob sie in der Endothelkette oder dicht nach außen liegen. Sicherlich liegen aber basophile Stromazellen manchmal unmittelbar dem Endothelrohre an. Bei der Ausbildung der Basophile bemerkt man, daß diese Umwandlung des Protoplasmas jeweils an einem Zellpole beginnt. — Viele von den Gewebszellen sind geschwollen, bilden plumpe Spindeln, zeigen ein deutlich basophiles Protoplasma und sind von der kollagenen Grundsubstanz abgelöst. Auch die Kerne sind vergrößert und etwas dunkler gefärbt. Einzelne Zellen haben sich abgerundet. Die Fibrillen sind auseinandergesplittert. Man sieht unter den Bindegewebszellen alle Übergänge von Elementen, die noch

kaum verbreitert und basophil sind, bis zu jenen, die geschwollene, basophile Protoplasmakörper darstellen. — Unter den Leukocyten des Gewebes ist eine kleinere Zahl im Zustande der Karyorrhexis. — Die Mastzellen sind, an den Stellen, wo die leukocytäre Infiltration am stärksten ist, am meisten geschollen, gefaltet und ihre Granula am lockersten gelagert, bis zur Verstreuung einzelner Granula in die Nachbarschaft der Zelle.

Ergebnis: Gruppen erweiterter Gefäße; starkes Ödem bis zur Muskulatur; stärkste Zellinfiltration nicht am Orte des stärksten Ödems; reichlich Wanderzellen, meist polynukleäre Leukocyten, oft im Anschluß an kleine Venen; Leukocytose in den Gefäßen, namentlich im Randteil der Blutsäule; stark basophile Wandendothelien scheinen sich abzulösen und amöboid zu werden; Emigration; Basophilie der Stromazellen, Beginn am Zellpole, Zellen werden plump spindelig, von der Grundsubstanz abgelöst; schon beginnt Karyorrhexis an den Leukocytenkernen.

7. Präparat: 2 Stunden nach der Einspritzung.

In der Haut ist bis zur Tiefe der Haarwurzeln nicht viel zu bemerken, nur an wenigen Punkten ist im Papillarkörper eine geringe Ansammlung von Leukocyten zu sehen, sonst ist überall das Bindegewebe kernreicher als in der Regel. Unterhalb der Haarwurzeln findet sich eine große Zahl von Mastzellen und hier fällt auch bei Betrachtung mit Trockenlinsen auf, daß fast sämtliche Bindegewebszellen einen deutlich abgezeichneten Protoplasmaleib mit basophilem Protoplasma aufweisen. Alsbald gelangt man in das lockere Bindegewebe mit Häufchen von Leukocyten, die sich meist an die Gegend der Gefäße halten. —

Im Bereiche des Hautmuskels sind die Erscheinungen etwas abgeschwächt und im submuskulären Gewebe wieder stärker ausgesprochen, hier ist das Bindegewebe sehr stark aufgelockert, weitmaschig, die Leukocyten in den Gefäßen in die Augen stechend.

Näheres muß die Immersion lehren: man erkennt dabei, daß die Formen der Bindegewebszellen mit basophilem Protoplasma schwanken; sie sind teils spindelförmig, teils pyramiden-, teils stern-, teils plattenförmig, zuweilen mit Fortsätzen versehen, die sich aber scharf von der farblosen Grundsubstanz unterscheiden lassen. Ihre Kerne sind hell, bläschenförmig, oft abgeplattet. In den Gefäßen fallen viele Leukocyten, spärliche Erythrocyten auf, das Endothel ist stellenweise geschwollen, das Protoplasma öfters rot angefärbt. In manchen Kapillaren sind die Endothelkerne anscheinend etwas dichter gestellt als in der Norm. Das Protoplasma der Kapillaren hat auch in der, unter dem Hautmuskel gelegenen Zone eine ausgesprochen basophile Färbung, ja stellenweise bildet es in Unna-Pappenheim eine rote Grenzlinie an der Intima. Mehrfach liegen die Leukocyten außen wie in Lymphscheiden um die Kapillaren und kleinen Venen gelagert. Im Gewebe haben manche von den geklapptkernigen Leukocyten ein völlig ungefärbtes Protoplasma,

andere einen geröteten Zelleib. — Die Mastzellengranula sind stellenweise etwas auseinandergestoben, bisweilen liegen sie locker zerstreut in einer von Leukocyten umrandeten Zone. An den Stellen des stärksten Ödems ist das Gewebe weitmaschig aufgelockert und die mit basophilem Protoplasma ausgestatteten Gewebszellen sind weit auseinandergezogen. — Auch in der Bauchwandmuskulatur besteht die Leukocytose in den Gefäßen fort. Auch da ist das Protoplasma der Endothelien rötlich gefärbt. An den Arterienwänden ist nichts zu bemerken, auch sie werden vielfach von Mastzellen begleitet. — Übergänge von Bindegewebszellen in der Gefäßadventitia zu Leukocytenformen wurden keine gesehen.

Ergebnis: Ödem; Leukocyten besonders in der Nähe der Gefäße, stärkste Leukocytose unter dem Hautmuskel; Bindegewebszellen basophil, teils spindel-, teils pyramiden-, teils stern-, teils plattenförmig, heben sich gut von der Grundsubstanz ab; Basophilie der Endothelien jetzt deutlich sichtbar; stark basophile Wanderzellen.

8. Präparat: 3 Stunden nach der Einspritzung.

Im Stratum papillare sind an mehreren Stellen kleine Anhäufungen von Leukocyten zu sehen. Die Bindegewebszellen der Haut fangen etwas tiefer unten an sich zu vergrößern und basophiles Protoplasma darzubieten. Der rote Zelleib ist spindel-, flügel-, stern-, pyramidenförmig und grenzt sich lebhaft von den farblosen kollagenen Bündeln ab. Auch der Kern wird größer, bleibt aber bläschenförmig. Diese Basophilie setzt sich stellenweise bis zur Hautmuskelschicht fort und zeigt sich auch an Orten, wo man keine Leukocyten findet, sonst sind hier und da einzelne Leukocyten zerstreut. — Unter dem Hautmuskel wird das Bindegewebe viel lockerer, die Leukocyten häufiger, und es lösen sich die Stromazellen von der Grundsubstanz ab. Die Zellen werden rundlich, scharf begrenzt, tragen einen runden, ovalen oder leicht eingedellten Kern zur Schau. Wieder etwas tiefer kommt man in das Gebiet der stark erweiterten Gefäße, die von meist kugeligen Mastzellen umlagert sind, stellenweise erscheinen die Granula der Mastzellen ganz auseinandergesprengt. Manchmal fällt auf, wie die zersprengten Mastzellengranula im entzündeten Bereiche ganz blaß gefärbt sind, während dieselben Körnelungen im Protoplasma selbst, im gleichen Gesichtsfelde, ganz dunkel gefärbt sind. Um die Gefäße und zwischen denselben finden sich viele Leukocyten. Nunmehr erscheinen alle Endothelien geschwollen, das Protoplasma ist basophil, die Endausläufer des Protoplasmas benachbarter Zellen schmelzen zu einem roten Faden zusammen. — Im Gefäßlumen einer kleinen Vene liegen viele Leukocyten dem Endothel genähert, ihr Protoplasma ist in Unna Pappenheim fast farblos, aber dazwischen sind einzelne Zellen mit stark basophilem Protoplasma und einem rundlichen oder buchtigen Kern. Sie unterscheiden sich vom Endothel durch diese runde Form. Außerhalb des Endothelrohres sind

die Adventitiazellen nicht verändert, meist gar nicht deutlich basophil. In manchen Kapillaren erscheinen die Endothelien durch ihre Schwellung nahe aneinandergerückt. Ihr Kern bleibt im allgemeinen ziemlich blaß. — Die Leukocyten häufen sich an bestimmten Stellen an, namentlich deutlich an der unteren Grenze des Hautmuskels. Es hat den Anschein, als ob sie dort einen Widerstand finden würden in ihrer Vorwanderung gegen die Cutis. Es ist auch bemerkenswert, daß diese dichte Anhäufung nicht zu Tage tritt, wenn der Hautmuskel unterbrochen ist. An dieser Muskelgrenze sieht man manchmal auch, daß ein dichtes Leukocytenlager sich an eine kleine Vene anreiht, doch so, daß fast alle Leukocyten muskelwärts liegen. Dabei fällt wieder die Basophilie des Endothels und diesmal auch des umgebenden Ringes der Adventitiazellen auf. Adventitiazellen und Leukocyten lassen keine Übergangsformen erkennen. Der Leukocytenkern ist in bekannter Weise verschieden und das Protoplasma der Leukocyten ungefärbt und meist schwer abgrenzbar. — Die Lagerung der Leukocyten bauchmuskelwärts erklärt sich wohl auch durch den muskulösen Widerstand.

Giemsa-Färbung: In der Cutis sieht man zwischen den Leukocyten Zellen, deren Protoplasma mit großen, roten Körnchen durchsetzt ist, den eosinophilen Granula entsprechend; z. T. tragen sie 2 Kerne, z. T. einen hufeisenförmigen.

Ergebnis: Ödem besonders unter dem Hautmuskel; die Bindegewebszellen der Haut fangen an teilzunehmen an der Reaktion durch Basophilie und Gestaltsveränderung; unterhalb des Hautmuskels deutlichere Ablösung der aktivierten Stromazellen und mehr Leukocyten; Ausschüttung und Aufhellung der Mastzellengranula; alle Gefäßendothelien sind basophil und bilden eine kontinuierliche rote Membran; eosinophile Leukocyten.

9. Präparat: 4 Stunden nach der Einspritzung.

In diesen Schnitten ist die Zahl der Leukocyten in der Haut ziemlich groß und erstreckt sich von den Haarwurzeln an bis zum Papillarkörper, und andererseits noch bis etwas unter die im Schnitte getroffene Mamma. — In der Haut sieht man die Hauptmasse der Leukocyten im Papillarkörper und dann lockerer verteilt in den übrigen Hautschichten, wo die Mehrzahl der Stromazellen basophil erscheint, geschwollen ist, und sich hier und da eine Zelle abzurunden beginnt. — In den erweiterten Gefäßen der tieferen Cutis fällt eine große Zahl von Leukocyten auf, die manchmal den größten Teil des Gefäßquerschnittes einnehmen. Nur in den Arterien fehlen die Leukocyten. Die oberen Teile der Mamma, einschließlich des sie umgebenden Fettgewebes, erscheinen wenig betroffen, nur in den unteren Abschnitten enthält das intermammäre Fettgewebe mehrfach zahlreiche Leukocyten, die sich dann etwas reichlicher in der bindegewebigen Hülle der Mamma anhäufen.

Das Gewebe zwischen Mamma und Muskulatur ist aufgelockert, ödematös, enthält Exsudatniederschläge, aber auffallend wenige Leukocyten. — An den Leukocyten sind bisweilen Zerschnürungen der Kerne sichtbar, oft beginnende Karyorrhexis. — In der tieferen Cutis trifft man wieder auf kleinere Venen mit ausgesprochener Basophilie, wenn nicht an der ganzen Zirkumferenz, so doch an einem Teil derselben. Andere kleine Venen sind aber im ganzen Umfange von geschwollenen Endothelien mit basophilem Protoplasma umsäumt.

Giemsa-Färbung: Es finden sich wieder eosinophile Zellen. — Ergebnis: Ödem; hochgradige Leukocytose, Leukocyteninfiltration hat besonders in der Haut bis zum Papillarkörper zugenommen; Exsudatniederschläge zwischen Mamma und Muskulatur mit viel Fibrin; Mastitis; Karyorrhexis der Leukocyten; Basophilie hält an in Stromazellen und Endothelien.

10. Präparat: 5 Stunden nach der Einspritzung.

In der Haut sind nur einzelne Leukocyten nachzuweisen, die etwas oberhalb der Haarzwiebel etwas zahlreicher sind und dann gegen den Hautmuskel noch etwas zunehmen. Unter dem letzteren kommt ein lockeres Bindegewebe, das aufgelockert erscheint, aber nur mäßig Leukocyten enthält, sodann am tiefsten das perimammäre Fettgewebe, wo namentlich die oberflächlichsten Partien entzündliche Veränderungen darbieten. An der Bauchmuskulatur finden sich in der oberen Hälfte der äußeren Muskellage zahlreiche Fasern mit wachsartiger Degeneration, und an der Grenze gegen die intakten Fasern findet man die letzten Ausläufer der entzündlichen Veränderungen.

Mit Ölimmersion: man unterscheidet in der Haut neben Leukocyten mit ungefärbtem Protoplasma eine gewisse Zahl von Zellen des Coriums, die stark gebläht sind, deren Protoplasma basophil und deren Kern vergrößert ist. Manchmal erkennt man im Schnitt nur einen roten Zellfortsatz im farblosen Bindegewebe. — Die Mastzellen sind meist kugelig kontrahiert. — Zwischen den veränderten Bindegewebszellen ist eine große Zahl noch reaktionslos. Geht man aber tiefer gegen die Haarwurzeln, so nimmt die Zahl der basophilen Stromazellen zu und man trifft auch wieder vollkommen mobilisierte Stromazellen, die ganz von der kollagenen Kitt-Substanz losgelöst sind. — In den Kapillaren ist zweierlei zu bemerken: einerseits die Schwellung und Basophilie der Endothelien, die gelegentlich auch an einer Adventitiazelle hervortritt, dann die Zunahme der Leukocyten im Inhalte der Kapillaren. Die Leukocyten treten auch in der Nachbarschaft der Gefäße reichlicher auf als in weiterem Abstande. — Unter den Wanderzellen sind auch einzelne mit basophilem Protoplasma, kugelig abgerundet, gelegentlich mit einem gelappten Kern. In der submuskulären Bindegewebsschicht ist die Leukocytose in den Kapillaren weniger ausgesprochen, die Gewebs-

zellen sind hier zum guten Teil groß, abgerundet, mit blaßrotem Protoplasma versehen und enthalten gelegentlich Flüssigkeitstropfen. Die Kapillaren im perimammären Fettgewebe enthalten eine leicht vermehrte Leukocytenzahl. Im Bereiche der Mamma sind die Bindegewebszellen des Stromas wieder recht groß und basophil, ist die Leukocytose in den kleinen Venen wieder sehr ausgesprochen. Reichlicher sind die Leukocytenansammlungen in den Geweben an den Grenzen der Muskulatur. Zwischen den Muskelfasern mit Zenker'scher Degeneration fallen nur spärliche Leukocyten auf. Gerade hier ist die Basophilie der Endothelzellen sehr ausgesprochen. Manche von den Endothelien haben einen gebuchteten Kern. An den Kernen der degenerierten Muskelfasern ist noch wenig zu bemerken. Nach der Grenze der normalen Muskulatur hin fällt ein etwas größerer Zellreichtum auf in Gestalt der basophilen Bindegewebszellen, einigen Lympho- und Leukocyten.

Ergebnis: analoges Bild, einschließlich der Basophilie und Zellvergrößerung der Stromazellen und Endothelien; unter den Wanderzellen Leukocyten und mobilisierte Stromazellen; Mastitis; Zenker'che Degeneration in Bauchmuskulatur.

11. Präparat: 6 Stunden nach der Einspritzung.

Unmittelbar unter dem Stratum papillare fällt auf, daß fast sämtliche Bindegewebszellen zu großen Elementen mit basophilem Protoplasma und umfangreicherem Kerne angeschwollen sind. Das läßt sich durch die ganze Dicke der Haut, Subcutis bis zur Mamma verfolgen. Man findet kaum eine Stromazelle, die an dieser Veränderung nicht teilnimmt. Die Formen dieser Stromazellen sind sehr mannigfaltig, und die basophile Substanz setzt sich bis ans Ende der Zellausläufer fort und schafft den Kontrast mit der kollagenen Grundsubstanz. Der Kern bleibt im allgemeinen blaß, selten ist er anscheinend doppelt, indem sich eine rote Linie durch seine Mitte zieht, aber bei der Drehung der Schraube fließen die Kernhälften wieder zusammen, so daß es sich nur um eine Einbuchtung handelt. Dazwischen sieht man im Bindegewebe eine gewisse Zahl unverkennbarer Leukocyten mit gelapptem Kern und spärliche Rundzellen mit basophilem Protoplasma und kleinem buchtigem Kern, die anscheinend aus Stromazellen hervorgehen. Einzelne Mastzellen sind vielfach zerstreut und namentlich im Anschluß an Gefäße gelagert. Die Kapillarwände zeigen einen rundlichen Querschnitt, weil das Lumen oft erweitert ist. Ihre Endothelien sind oft deutlich basophil und man erkennt wieder die rote protoplasmatische Innenlinie. Einzelne Adventitiazellen haben geschwollene Kerne und auch ihr Protoplasma erscheint schwach basophil. An den Arterien sieht man keine Basophilie, an den Venen wechselt sie. — Die Mastzellen in der Muskulatur sind kugelig kontrahiert. Das fettgewebliche Stroma der Mamma zeigt ebenfalls einige geschwollene, schwach basophile Stromaelemente, einzelne stark basophile

Rundzellen mit einem Kern (Lymphocyten), außerdem Leukocyten ohne Protoplasmafärbung. — Im Umfange von einzelnen Kapillaren liegen kleine Gruppen (10 Zellen) von Elementen, die durch Vakuolenbildung in ihrem stark basophilen Protoplasma und dem exzentrischen, runden Kern sich der Plasmazellform nähern. An einer anderen Stelle findet man eine kleine Kette von 8 unzweifelhaften Plasmazellen mit perinukleären Vakuolen. — Im allgemeinen ist in den Gefäßen die Leukocytose nur mehr wenig ausgesprochen, doch sind immer noch einzelne kleine Venen, bei denen die Leukocytenzahl im Lumen auffällt. Bei manchen Stromazellen fällt in dem schwach basophilen, großen Zelleibe eine verschiedengroße Zahl kleinster, verschiedengroßer, farbloser Flüssigkeitströpfchen auf. In einem Schnitte findet man eine kleine Blutung im Bereiche der Muskulatur.

Giemsa-Färbung: Im Bereiche der Leukocyten wiederum vereinzelte eosinophile Zellen.

Ergebnis: ausgesprochene Schwellung und Basophilie der Stroma- und Endothelzellen; die Stromazellen enthalten z. T. Flüssigkeitstropfen verschiedener Größe; die Leukocytose hat etwas abgenommen; z. T. vakuolisierte Plasmazellen.

12. Präparat: 9 Stunden nach der Einspritzung.

An der Haut ist stellenweise wenig zu sehen, stellenweise eine ausgesprochene Anhäufung von Leukocyten, besonders unter der Epidermis. Nach der Tiefe zu werden die Leukocyten spärlicher. Die Stromazellen der Haut zeigen auch an manchen leukocytenarmen Stellen Umwandlung in größere Elemente mit basophilem Protoplasma, schärferer Abgrenzung des Protoplasmas und Vergrößerung des Kerns. Nur in den leukocytenfreien Stellen sind die Bindegewebszellen weit weniger geschwollen. Die Leukocyten sind im allgemeinen ohne Protoplasmafärbung, nur selten mischt sich ihnen eine Randzone mit basophilem Protoplasma bei. Unterhalb des Hautmuskels wird das Gewebe viel ödematöser, die Leukocyten sammeln sich wieder dichter an, und es finden sich solche mit karyorrhektischem Kernzerfall, daneben vereinzelte Lymphocyten mit basophilem Protoplasma und vereinzelte Plasmazellen. Im stärker entzündeten Gewebe sieht man wieder die großen Stromazellen mit hellrotem Protoplasma, das kleine farblose Tröpfchen enthält, die sich wieder von der Grundsubstanz ablösen. — Einzelne Mastzellen haben ihre Granula weiter im Gewebe zerstreut, diese Granula sind z. T. verblaßt. An einzelnen Stellen sieht es so aus, als wären spärlich Mastzellengranula durch frischgeschwollene Stromazellen aufgenommen. Auch in die Leukocyten scheinen die Granula aufgenommen zu sein. — In den Gefäßen sieht man Wandstellung, beziehungsweise Anhäufung der Leukocyten im ganzen Lumen. Auch in der Gefäßlichtung sind neben Leukocyten ohne Protoplasmafärbung spärliche farblose Blutzellen mit baso-

philem Protoplasma, davon einzelne sicher mit einem Kern. An der Venenwand zeichnen sich die Endothelien durch Schwellung und basophiles Protoplasma aus. Manchmal ist wieder eine ganze Protoplasmalinie um das Gefäßlumen zu verfolgen. — Eine isolierte Adventitiazelle zeigt Schwellung und Basophilie.

Ergebnis: Karyorrhexis der Leukocytenkerne mehr ausgesprochen; in den basophilen Stromazellen wieder Vakuolen; Zerstäubung und Abblassung der Mastzellengranula, die z. T. von anderen Zellen aufgenommen werden; zwischen Adventitiazellen und anderen Stromazellen wie bisher kein Unterschied.

13. Präparat: 12 Stunden nach der Einspritzung.

In der Haut sind die Leukocyten überall locker zertreut und wieder mehr gegen die Epidermis angehäuft. Überall sind die Bindegewebszellen geschwollen und groß, ihr Protoplasma durchwegs deutlich basophil, der Kern hell, bisweilen mit einer sogenannten Vakuole. Das Protoplasma der Stromazellen ist wieder deutlich von der kollagenen Grundsubstanz abgelöst durch seine Basophilie und bildet oft Fortsätze. Im Corium sind die Mastzellen kontrahiert. — In der Subcutis sind die Stromazellen ganz isoliert, manchmal endothelial, manchmal abgerundet und enthalten bisweilen kleinste, helle Tröpfchen. In dem stark ödematös aufgelockerten subkutanen Gewebe oberhalb der Muskulatur sind die Leukocyten besonders reichlich, ist das Protoplasma der abgelösten Stromazellen stellenweise etwas schaumig. In diesem stark leukocytär infiltrierten Gewebe verlaufen Gefäße, die eine verbreiterte Endothelmembran zeigen, die deutlich basophil ist, die Kerne sind stellenweise geschwollen. In diesem Präparat fällt besonders auf, daß die Infiltration mit Leukocyten und die geschilderten Erscheinungen der Aktivierung der Stromazellen sich auch zwischen die äußersten Partien der Muskeln fortsetzen. Die Muskelfasern sind dort z. T. kernlos und von Leukocyten stellenweise nicht nur um-, sondern auch durchlagert. Mehrere Muskelfasern sind zerstört und zeigen Spaltbildung.

Giemsa-Färbung: Eine mittlere Zahl von Leukocyten erweist sich als eosinophil, stellenweise sind ihrer bis zu einem Dutzend im Gesichtsfelde, so daß man sieht, daß sie zugenommen haben. Diese Zellen sind immer gelappt, bisweilen zweikernig. Gleichwohl überwiegen aber überall die nicht-eosinophilen Leukocyten. In den vakuolisierten, mobilisierten Stromazellen finden sich bisweilen blaßrote, hyaline Kügelchen, die den Platz einnehmen, der in den Pyronin-Präparaten gesehenen Vakuolen. Diese roten Kügelchen in den Stromazellen sind viel blasser gefärbt und größer als eosinophile Granula, mit denen sie nicht zu verwechseln sind.

Ergebnis: wieder basophile Stromazellen mit Vakuolen bis zur schaumigen Struktur, bestehen z. T. aus hyalinen Kügelchen (Giemsa-

Färbung); in den verschiedenen, ödematös aufgelockerten Gewebsschichten Ablösung der Stromazellen; reichlich Leukocytenanhäufungen wie bisher; Gefäßendothelien basophil, verbreiterte Endothelmembran; die eosinophilen Zellen haben zugenommen.

14. Präparat: 15 Stunden nach der Einspritzung.

Im Gebiete unterhalb der Haarwurzeln findet sich ein umschriebener Abszeß, oberhalb dessen äußerer Wand man vielfach noch den Hautmuskel erkennen kann. In der Haut sind spärliche Leukocyten, die meisten Stromazellen deutlich basophil, von wechselnder Gestalt und mit großem, hellem Kern. Die Adventitiazellen sind spärlich. Was die Stromazellen im Hautgewebe betrifft, so ist zwischen den Adventitiazellen und den übrigen Bindegewebszellen in ihrer Zahl und ihrem Aussehen kein Unterschied. Die Zahl der Zellen nimmt im Bereiche der Haarwurzeln zu, und bildet dichte Massen im Gebiete der Abszeßwand. Gegen die Außenwand des Abszesses unterscheidet man Leukocyten ohne gefärbtes Protoplasma und Wanderzellen, die z. T. leukocytenähnlich sind, mit basophilem Protoplasma. Die Kerne in den leukocytenähnlichen Elementen sind etwas größer und buchtiger. In der Abszeßwand selbst verblassen die basophilen Zelleiber, und die Basophilie verschwindet bald vollständig. Im Innern des Abszesses ist das Binde- und Fettgewebe nekrotisch und erscheint vollständig verflüssigt. Unterhalb des Abszesses ziehen die Straßen der Leukocyten zwischen den Fettzellen dahin und treten wieder basophile Elemente auf. Mastzellen finden sich an mehreren Punkten. Weiter abwärts stößt man auf eine Lymphdrüse, in der zahlreiche Plasmazellen auffallen, die oft in ganzen Klumpen zusammenliegen. Auch die Reticulumzellen in den Lymphsinus, besonders im Randsinus sind deutlich basophil, aber viel blasser als die Plasmazellen. In der Kapsel der Lymphdrüse vergesellschaften sich Plasma- und Mastzellen auf demselben Boden. Erweiterte Venen fallen im Präparate nicht auf. In dem Fettgewebe sieht man aber erweiterte Kapillaren mit basophilem Endothel. In den Gefäßwandungen folgen manchmal 2 Kerne unmittelbar aufeinander. Mancherorts liegen einzelne Lymphocyten im Gewebe. Zwischen den Fettzellen sind abgelöste basophile Stromazellen mit hellen, bläschenförmigen Kernen.

Ergebnis: Abszeßbildung; Verschwinden der Basophilie der Stromazellen in der Abszeßwand, später Nekrose, Verflüssigung der Grundsubstanz; in einer kleinen Lymphdrüse Anhäufungen von Plasmazellen, z. T. mit Mastzellen zusammen; außerhalb des Abszesses ähnliches Bild wie oben, eher etwas abgeschwächt.

15. Präparat: 18 Stunden nach der Einspritzung.

Bei schwacher Vergrößerung erkennt man einen kleinen Hautabszeß, der mit einem subkutanen Abszeß in Verbindung steht. Der subkutane

Abszeß geht in einen Leukocytenwall über, der ein nekrotisches Fettbindegewebe umschließt. Auch hier liegt der äußere Leukocytenwall wieder im Bereiche des Hautmuskels, der starke ZENKER'sche Degeneration zeigt. Das nekrotische Fett-Bindegewebe liegt unter dem Hautmuskel. Im nekrotischen Fettgewebe ist ein blutiges Infiltrat. Nach abwärts ist die nekrotische Zone wieder von einem Leukocytenwall abgeschlossen, auf den der Bauchwandmuskel in ZENKER'scher Degeneration folgt. Der innere Leukocytenwall zieht z. T. durch die affizierte Muskelzone hindurch. Unter diesem Leukocytenband sind noch wenige Fasern mit ZENKER'scher Degeneration, dann folgt normale Muskulatur. An der Grenze zwischen beiden Muskelschichten ist das Perimysium stark ödematös und enthält noch ziemlich reichlich verstreute Leukocyten. —

Mit Immersion: unter den Leukocyten des Muskelinfiltrates sind die meisten mit ungefärbtem Protoplasma ausgestattet, darunter ist eine gewisse Zahl von Wanderzellen mit basophilem Protoplasma, z. T. deutliche Plasmazellen. Sie unterscheiden sich deutlich von den basophilen, spindeligen Stromazellen des Perimysiums. Im Leukocytenwall sind basophile Zellen äußerst selten, z. T. noch deutlich als Plasmazellen zu erkennen. Es findet sich dort eine große Zahl von Leukocyten in Karyorrhexis. In den erweiterten Gefäßen (Venen) des Fettgewebes sind die Leukocyten nur mäßig vermehrt, das Endothel teilweise etwas geschwollen, aber nicht mehr so ausgesprochen wie in früheren Stunden. Zersplitterte Mastzellen findet man nur spärlich. Die Bindegewebszellen des Coriums sind zum guten Teil noch basophil und verbreitert.

Ergebnis: wieder Abszeßbildung; in der Abszeßwand abgesehen von Leukocyten auch Plasmazellen und basophile Wanderzellen; Karyorrhexis; Basophilie des Endothels in den Venen stellenweise schon weniger ausgesprochen.

16. Präparat: 24 Stunden nach der Einspritzung.

Das Bild des letzten Falles wiederholt sich hier. Ein langgestreckter Leukocytenwall umgibt eine nekrotische Fettbindegewebszone. Der äußere Leukocytenwall liegt dicht unter dem Hautmuskel, der innere Leukocytenwall in der äußersten Schicht der Bauchmuskulatur.

Mit Immersion: ein Durchbruch durch die Haut ist in den examinierten Schnitten nicht getroffen. In der Haut sind ganz spärlich Leukocyten, die Mastzellen erscheinen klein, die Stromazellen sind nur z. T. basophil. In der leukocytären Infiltrationszone sieht man nur ganz spärliche basophile Rundzellen. Nur unterhalb des Hautmuskels erhält sich das alte Bild der Entzündung auf der Höhe; da sind viele, große basophile Bindegewebszellen, Leukocyten, Lymphocyten, Plasmazellen und größere, stark basophile Rundzellen. In den Kapillaren und kleinen Venen dicht unterhalb des Hautmuskels zeigen alle Endothelien Basophilie und ge-

schwollene Kerne. An der unteren leukocytären Wallzone sind die Muskelfasern weniger verändert als in früheren Fällen, namentlich ohne deutliche Zenker'sche Degeneration. Weiter nach innen besteht dann wieder die abklingende Infiltration des Perimysiums wie im vorigen Falle.

Ergebnis: wieder Abszeßbildung mit Neigung zum Durchbruch durch die Haut; in der Haut Abnahme der Basophilie der Stromazellen; unterhalb des Hautmuskels das alte Bild mit geschwollenen, basophilen Gefäßendothelien, großen, basophilen Bindegewebszellen, Leuko- und Lymphocyten, Plasmazellen und großen, basophilen Wanderzellen.

B. Van Gieson-Färbungen.

1. Präparat: 30 Minuten nach der Einspritzung.

Die Bindegewebszellen sind mit van Gieson weniger markiert als mit Unna-Pappenheim. Von einer gelben Färbung der Bindegewebsgrundsubstanz oder von fädigen Ausscheidungen ist noch nichts zu bemerken.

2. Präparat: 1 Stunde nach der Einspritzung.

Man sieht hier das graue Protoplasma, das sich von den Fibrillen ablöst, aber von einem Flüssigkeitserguß, oder von fädigen Ausscheidungen ist noch nichts zu bemerken.

3. Präparat: 1 Stunde nach der Einspritzung (Allergrie-Präp.).

Hier fehlen die peripheren Partien bis zum Hautmuskel. — Zwischen den etwas blaß gefärbten, roten Bündeln der Bindegewebsfibrillen sieht man ein blaßgelb gefärbtes fädiges Material, das feinfädig zusammenschmilzt. Das Exsudat umgibt auch die Fettzellen. Oberhalb der Hautmuskulatur hören diese gelblichen Ausscheidungen auf.

4. Präparat: 2 Stunden nach der Einspritzung.

In der tieferen Cutis oberhalb der Muskulatur findet sich Ödem, die Fibrillen und die Fibrillenbündel sind auseinandergesprengt durch eine homogene Masse, die sich in van Gieson blaß gelb färbt. Unter der Muskulatur trifft man einen gleichen Zustand. Es besteht ein lebhafter Kontrast zwischen dieser gelben Masse, in der die Leukocyten verteilt sind und den roten Faserbündelchen. In der gelben Masse unterscheidet man eine diffuse gelbe Grundierung und ganz feine gelbe Fibrillen, doch wohl Fibrin. Außer den Leukocyten sieht man spärliche einkernige Zellen z. T. von lymphoidem Aussehen, z. T. etwas protoplasmareicher.

5. Präparat: 4 Stunden nach der Einspritzung.

An der Stelle, in der Subcutis, wo die Mamma nicht liegt, ist eine gelblich gefärbte Exsudatschicht zwischen den kleinen Fibrillenbündelchen.

Im Bereiche dieses gelblichen Exsudates liegen durchaus nicht überall Leukocyten.

6. Präparat: 6 Stunden nach der Einspritzung.

Es treten hier die Veränderungen der Stromazellen weniger deutlich hervor, dagegen sieht man die Leukocytenanhäufungen im Bindegewebe namentlich als Umrandung der Gefäße und auch zwischen einzelnen Muskelfasern sehr deutlich. Um die sarkosporidienhaltigen Muskelfasern ist keine besondere Leukocytenanhäufung wahrnehmbar. In diesem Schnitte sieht man auch wieder die Blutung unter dem Hautmuskel, die von mäßig Leukocyten durchsetzt ist. Im Bereiche des Hautmuskels, teils etwas darüber, teils etwas darunter, fallen einige erweiterte Lymphgefäße auf, die mit homogener, blaßgelb gefärbter Lymphe gefüllt sind; spärliche Leukocyten sind in der Peripherie des Lymphstromes bemerkbar. Unterhalb des Hautmuskels schiebt das Ödem die kollagenen Bündel auseinander. Der abgelöste Protoplasmaleib ist deutlich gelb, die feineren Bindegewebsfäserchen erscheinen hellroter als die breiteren. Hier sieht man sehr gut wie das gelbe Protoplasma zunimmt und die Zelle sich ganz isoliert. Es sind nur noch ganz wenige Stromazellen in der Grundsubstanz eingewebt. — Unter den Leukocyten sieht man einige in Karyorrhexis, d. h. mit einer Summe kleinster Kernkügelchen.

7. Präparat: 9 Stunden nach der Einspritzung.

In der im Unna-Pappenheim-Präparat geschilderten Zone mit starkem Leukocytengehalt findet man hier neben den roten Bindegewebsfibrillen und Fibrillenbündelchen gelbliche, gekräuselte Fasern und Fäserchen, die z. T. Fibrin sind, z. T. Bindegewebsfibrillen ähneln, deren Fuchsinophilie erheblich vermindert oder aufgehoben ist. Das Protoplasma der abgelösten und abgerundeten Stromazellen ist hier gelb gefärbt.

8. Präparat: 12 Stunden nach der Einspritzung.

In der Subcutis oberhalb des Hautmuskels ist Ödem, reichliche Leukocytenablagerung, aber wenig Fibrineinlagerung. In dem ödematösen Gewebe unterhalb des Hautmuskels ist die Leukocyteninfiltration mächtiger, und dort liegen zwischen den Bindegewebsbündeln gelblich gefärbte, fädige Einlagerungen. Die Karyorrhexis tritt in den Leukocytenmassen unterhalb des Hautmuskels gut zutage. An der Bauchmuskulatur sieht man in den äußeren Partien sehr schön die Nekrose und den scholligen Zerfall der Muskelfasern und die massenhafte Leukocyteninfiltration. Man sieht nach innen zu immer noch Muskeln mit Zenker'scher Degeneration, bei abnehmender Leukocyteninfiltration, und schließlich ziemlich normale Muskulatur.

9. Präparat: 15 Stunden nach der Einspritzung.

In der Abszeßwand liegen zwischen den Fettzellen fibrinöse Niederschläge eingelagert. In den Gefäßen bemerkt man an mehreren Stellen Stase, an Stellen des Ödems an manchen Punkten Fibrinniederschläge zwischen den kollagenen Bindegewebsbälkchen. Im Randsinus der Lymphdrüse sieht man ab und zu einen Leukocyten, während die übrigen Lymphsinus nur ganz selten einmal einen Leukocyten erkennen lassen.

10. Präparat: 18 Stunden nach der Einspritzung.

Man sieht wieder an der nekrotischen Fettbindegewebszone zwischen den Bindegewebsbündeln fibrinöse Niederschläge. Fädiges, gelblich gefärbtes Material liegt auch in der von Leukocyten infiltrierten Zone nach dem Hautmuskel zu. Bei dieser Färbung sieht man deutlich, daß der buchtige Kern der bei Unna-Pappenheim-Färbung stark basophilen Zellen von dem der polynukleären Leukocyten verschieden ist. Diese Wanderzellen mit stark basophilem Protoplasma sind histiogenen Ursprungs, der Kern ist bei diesen Zellen mehr bläschenförmig.

C. Oxydasenreaktion.

Benzidinreaktion mit Kernfärbung durch Methylenblau an Gefrierschnitten.

1. Präparat: 1 Stunde nach der Einspritzung.

In der Haut findet man sehr vereinzelte, geschwollene Gewebszellen frei im Bindegewebe liegend, die in ihrem Protoplasma Häufchen von Körnchen enthalten, die mit der Benzidinprobe bräunlich gefärbt sind, auch im übrigen genau so aussehen wie die Oxydasen-Granula der Leukocyten. Die erdrückende Mehrzahl, auch der großen Stromazellen, zeigt keine Oxydasenreaktion. Außerdem sieht man eine ganze Anzahl von Leukocyten, in denen keine Oxydasen-Granula vorhanden sind. In den Mastzellen, die dicht von dunkelblauen Granula erfüllt sind, sind keine Oxydasen-Granula wahrzunehmen. Zuweilen sind die Granula im Schnitte so getroffen, daß sie ohne Beziehung zu einer Zelle liegen, und man kann zweifeln, ob es sich um eine angeschnittene Zelle handelt, von der man wegen der Schnittrichtung Kern und Protoplasma nicht sieht, oder ob Granula frei zerstreut liegen. Sehr selten sieht man oxydasehaltige Rundzellen, bei denen man nur einen Kern wahrnimmt. — An den Stellen, wo die meisten Leukocyten sind, findet man keine von den spärlichen Stromazellen mit Granula. Auch im Umfange der Gefäße sieht man keine „Adventitiazellen“ mit Oxydasenreaktion.

2. Präparat: 2 Stunden nach der Einspritzung.

Die Granula sind nur in den Leukocyten sichtbar; die basophilen Stromazellen enthalten keine. — Ganz selten sieht man im Umfange von

Gefäßen solche Zellen, in denen das Protoplasma z. T. einen gelblichen Ton annimmt, ohne daß Granula sichtbar werden.

3. Präparat: 3 Stunden nach der Einspritzung.

In diesen Präparaten zeigen nicht alle Leukocyten Granula. Die Stromazellen sind basophil, ohne Granula. Manchmal glaubt man eine gelbe Körnelung im Bereiche einer Stromazelle zu sehen, doch handelt es sich dabei um einen darüberliegenden Leukocyten.

4. Präparat: 5 Stunden nach der Einspritzung.

Im Schnitte sieht man eine große Zahl von Leukocyten, die Oxydasen-Granula enthalten. Diese Granula fehlen vollständig in den Mastzellen. Einzelne Leukocyten haben deutliche Granula, bei anderen sind sie unscharf, oft sieht man nur eine Gelbfärbung oder auch diese fehlt.

5. Präparat: 11 Stunden nach der Einspritzung.

Bei der größeren Zahl der Leukocyten sieht man die Oxydasen-Granula, bei anderen treten die Granula nicht hervor, sondern nur eine diffuse Färbung des Protoplasmas, oder es ist überhaupt nichts zu bemerken. Es gibt Gebiete wo alle Leukocyten deutliche Granula zeigen und eben in diesen Bereichen bemerkt man in den geschwollenen Stromazellen niemals Granula.

6. Präparat: 19 Stunden nach der Einspritzung.

Die Oxydasenreaktion tritt ziemlich deutlich hervor an den Leukocyten, aber nicht bei Stromazellen.

IV. Zusammenfassung der Befunde.

A. Blutgefäße.

Nach 5 Minuten: geringe Erweiterung der Gefäße; einzelne Kerne von Kapillarendothelien sind etwas geschwollen.

Nach 15 Minuten: einzelne Gruppen von Kapillaren, kleinen Venen und Arterien sind stärker blutgefüllt; stellenweise wird das Protoplasma der Endothelien etwas reichlicher und zeigt einen Hauch von Rosafärbung.

Nach 30 Minuten: die Erweiterung von Kapillaren und kleinen Venen tritt stärker hervor, die Endothelkerne sind größer geworden und zuweilen deutlich von Protoplasma umgeben, das noch kaum merklich rot gefärbt ist.

Nach 1 Stunde: Gefäßerweiterung; an einzelnen Endothelien mit beginnender Schwellung stellt sich die Basophilie an einem Zellpole ein. Solche Zellen scheinen oft auch dicht außerhalb der Endothelkette zu liegen.

Nach 2 Stunden: das Endothel ist häufiger geschwollen und basophil gefärbt und bildet stellenweise schon eine rote Membran an der Intima.

Nach 3 Stunden: die Gefäßendothelien sind durchwegs geschwollen und basophil gefärbt, die Endausläufer des Protoplasmas benachbarter Zellen verschmelzen miteinander zu einem roten Faden. Die Adventitiazellen sind nur selten basophil.

Stadien von 4—15 Stunden: das Bild ausgesprochener Schwellung und Basophilie der Endothelien und das Bestehen einer deutlichen, basophilen Endothelmembran wiederholt sich.

Nach 18 und 24 Stunden: diese Veränderungen treten nur noch weniger ausgesprochen zutage.

B. Bindegewebszellen.

Ohne Entzündungsreiz: die Bindegewebszellen zeigen einen schmalen Kern, der meist von keinem, oder nur einer Spur rötlich gefärbten Protoplasmas umgeben ist.

Nach 30 Minuten: die Bindegewebszellen sind größer geworden, spindelförmig oder endothelial ausgebreitet, gut begrenzt und mit deutlich basophilem Protoplasma versehen, das in einzelnen Zellen fleckförmig, in anderen gleichmäßig basophil gefärbt ist. Einzelne Kerne sind umfangreicher geworden und heller gefärbt.

Nach 1 Stunde: die Mehrzahl der Bindegewebszellen ist geschwollen. Die Spindeln sind plumper oder abgerundet geworden und mit basophilem Protoplasma und vergrößertem Kern versehen. Vereinzelte, geschwollene Bindegewebszellen zeigen mit der Oxydasen-Reaktion (Benzidin) im Protoplasma Häufchen von bräunlich gefärbten Körnchen, was nirgends bei Adventitiazellen zu sehen ist.

Nach 2 Stunden: Schwellung und Basophilie bei fast allen Bindegewebszellen.

Nach 3 Stunden: an einzelnen Stellen (Subcutis) beginnen sich die Stromazellen von der Grundsubstanz loszulösen unter stärkerer Abrundung von Kern und Protoplasma. Sie sind zu histiogenen Wanderzellen geworden.

Nach 5 Stunden: mobilisierte Stromazellen sind in weiterem Umfange (Cutis) aufgetreten. Dort, wo man sie zuerst sah, findet man in solchen Zellen feinste Flüssigkeitstropfen. Mit der van Gieson-Färbung sieht man, wie der gelbe Protoplasmaleib zugenommen hat und sich von den roten Bindegewebsfäserchen mehr und mehr isoliert.

Nach 9 Stunden: die Schwellung und Basophilie der Bindegewebszellen in der Cutis ist allgemein.

Nach 12 Stunden: die Bindegewebszellen sind ganz isoliert und stellenweise mit schaumigem Protoplasma. In den Giemsa-Präparaten

finden sich an den Stellen der kleinen Vakuolen bisweilen blaßrote, hyaline Kügelchen.

Nach 15 Stunden: ein Abszeß mit einem Leukocytenwall hat sich gebildet, darin gegen das Zentrum fortschreitend die Stromazellen, wie auch die übrigen zelligen Elemente verblassen und der Auflösung anheimfallen. Außerhalb des Leukocytenwalls finden sich weiterhin die basophilen Bindegewebszellen mit hellem, großem Kern.

Nach 18 und 24 Stunden: die Abszeßbildung tritt noch deutlicher hervor, während darum herum Basophilie und Schwellung der Bindegewebszellen abnimmt.

C. Veränderungen an der Grundsubstanz.

Nach 5, 15 und 30 Minuten: etwas stärkere Durchfeuchtung des Gewebes.

Nach 1 Stunde: Lockerung des Subkutangewebes durch Ödem bis zur Bildung breiter Spalten. Mit van Gieson sieht man neben blaßrot gefärbten Fibrillenbündeln schwach gelb gefärbte Fibrinausscheidungen.

Nach 2 Stunden: stärkeres Ödem in der tieferen Cutis und stärkere Auseinandersprengung der Fibrillen und Fibrillenbündel, die jetzt deutlicher rot gefärbt sind. Neben einer diffus gelben Grundierung unterscheidet man wieder feine, gelbe Fibrinausscheidungen.

In den nächsten Stadien: stets wieder Ödem, das sich auch zwischen Mammagewebe und Muskulatur ausdehnt.

D. Muskulatur.

Nach 5 Stunden: in den äußersten Lagen der Bauchmuskulatur sind zahlreiche Fasern mit wachsartiger Degeneration. An diesen Stellen liegen nur spärliche Leukocyten, während an der Grenze gegen die normale Muskulatur hin ein größerer Zellreichtum besteht. Die Kerne der degenerierten Muskelfasern sind noch wenig verändert.

Nach 12 Stunden: die kernlos gewordenen Muskelfasern sind von Leukocyten um- und durchlagert und zeigen z. T. Spaltbildung oder sind ganz zerstört.

Nach 18 Stunden: an den Stellen, wo äußerer und innerer Leukocytenwall die Haut-, beziehungsweise Bauchmuskulatur durchziehen, sieht man noch starke Zenker'sche Degeneration. Gegen die normale Muskulatur hin ist das Perimysium stark ödematös und enthält noch ziemlich reichlich Leukocyten.

Nach 24 Stunden: die Zenker'sche Degeneration der Muskelfasern an der untern Leukocytären Wallzone hat abgenommen, während das Perimysium noch infiltriert bleibt.

E. Hämatogene, lymphogene und histiogene Wanderzellen.

a) Leukocyten.

Nach 5 Minuten: Beginnende Leukocytose in den Gefäßen.

Nach 15 Minuten: Zahl der Leukocyten in den Gefäßen deutlich vermehrt.

Nach 1 Stunde: Vermehrung der Leukocyten namentlich auch in kleinen Venen, wo sie Randstellung zeigen; daneben spärlich Leukocyten im Gewebe.

Im Allergiepräparate (1 Stunde): stärkere Leukocytenauswanderung; Leukocyten meist in Gefäßnähe gelegen, einzelne von ihnen befinden sich auf der Durchwanderung durch die Gefäßwand. Sie zeigen eine zackige Begrenzung und in auffallender Weise ein sich etwas dunklerrot färbendes Protoplasma. Die Mehrzahl der Leukocyten enthält Oxydasen-Granula.

Nach 2 Stunden: reichlich Leukocyten sind im Gewebe zerstreut, zur Hauptsache aber im Anschlusse an kleine Venen und unter dem Hautmuskel gelagert. Sie enthalten Oxydasen-Granula.

Nach 3 Stunden: es fallen besonders die Leukocytenansammlungen längs des unteren Randes des Hautmuskels auf, wo die Muskulatur dem Vorwärtsdringen der Wanderzellen einen Widerstand entgegensetzt. Daneben besteht Leukocytenreichtum in und um die Gefäße sowie die allgemeine Ausbreitung fort. Die Mehrzahl der Leukocyten zeigt Oxydasen-Granula. Im Giemsa-Präparate treten einzelne eosinophile Leukocyten hervor.

Nach 4 Stunden: an verschiedenen Kernen der in großer Zahl und Ausbreitung vorhanden Leukocyten zeigt sich beginnende Karyorrhexis. Es finden sich wieder spärliche Leukocyten.

Nach 5 Stunden: stärkere Leukocytenansammlungen gegen die Bauchmuskulatur hin. In der Großzahl der Leukocyten sieht man Oxydasen-Granula, in den anderen fehlen sie oder besteht nur eine diffuse Gelbfärbung.

Nach 6 Stunden: der Leukocytenreichtum hat in den Gefäßen nachgelassen, besteht aber im Gewebe fort. Die Karyorrhexis hat einen größeren Umfang angenommen. Im van Gieson-Präparate findet sich Leukocytenvermehrung in einem Lymphgefäße. Es sind wiederum einzelne eosinophile Leukocyten sichtbar.

Nach 9 Stunden: stärkere Leukocytenansammlungen unter der Epidermis und dem Hautmuskel. Die Leukocyten zeigen gelegentlich eine Randzone mit basophilem Protoplasma.

Nach 12 Stunden: stärkere Leukocytenansammlungen in den äußeren Bauchmuskelschichten. Die Giemsa-Präparate zeigen eine stärkere Zunahme von eosinophilen Zellen.

Nach 15 Stunden: unterhalb des Hautmuskels ist eine umschriebene Abszeßbildung aufgetreten mit dichtem Leukocytenwall.

Nach 18 und 24 Stunden: die Abszeßbildung steht wieder im Vordergrunde, indessen besonders im letzteren Präparate die Leukocytose im benachbarten Gewebe abgenommen hat.

b) Lymphocyten und Plasmazellen.

Nach 1 Stunde: im Präparate ohne Allergie bilden die Lymphocyten den Hauptteil der ausgewanderten Zellen, daneben liegen einzelne typische Plasmazellen zerstreut.

In den späteren Stadien: stets vereinzelte Lymphocyten und Plasmazellen im Gewebe.

Nach 5 Stunden: Plasmazellen in einzelnen kleineren Gruppen gehäuft.

Nach 15 Stunden: zahlreiche Plasmazellen liegen in einer kleinen, auf dem Schnitte getroffenen Lymphdrüse, z. T. mit Mastzellen vergesellschaftet, beisammen.

Nach 18 Stunden: Plasmazellen auch im Leukocytenwall.

c) Mastzellen.

Schon im Testpräparate liegen teils kontrahierte, teils ausgebreitete Mastzellen in ziemlich großer Zahl im Gewebe. Ihre Granula zeigen mit Unna-Pappenheim gefärbt einen kupferroten Farbton.

Nach 1 Stunde: Mastzellen vielfach entlang der Gefäße gereiht. Sie erscheinen geschwollen, ihre Granula sind lockerer gelagert und einige außerhalb des Zelleibes zerstreut.

Nach 2 Stunden: an Orten stärkster Mastzellenanhäufungen sind die Granula stellenweise auseinandergestoben und liegen in einer von Leukocyten umrandeten Zone.

Nach 3 Stunden: die Mastzellen liegen wieder um die erweiterten Gefäße gelagert, die Granula sind stärker zersprengt und erscheinen blasser gefärbt.

Nach 9 Stunden: die ausgestreuten Mastzellengranula sind stellenweise durch frisch geschwollene Stromazellen und durch Leukocyten aufgenommen.

In den nächsten Stadien: die Mastzellen sind bald mehr kontrahiert, bald mehr geschwollen, und ihre Granula entsprechend zerstreut.

Nach 15 Stunden: in der erwähnten kleinen Lymphdrüse sind neben den Plasmazellen- die Mastzellanhäufungen.

d) Histiogene Wanderzellen (aus Bindegewebs-, Adventitia- und Endothelzellen).

Nach 30 Minuten: vereinzelte, abgerundete, basophile Stromazellen werden zu Wanderzellen.

Nach 1 Stunde: dicht außerhalb einer kleinen Vene liegen einige abgewanderte Endothelzellen.

Nach 3 Stunden: Zunahme der aktivierten, losgelösten Stromazellen; die Adventitiazellen dagegen bleiben mehr oder weniger reaktionslos. In einem Gefäßlumen liegen einige monocytäre Elemente, die von Endothelien abzustammen scheinen.

In den nächsten Stadien: steigende Zunahme der mobilisierten Stromazellen.

Nach 6 Stunden: in den aktivierten Stromazellen beginnt eine späterhin zunehmende, erst feinste Tröpfchenbildung. Einzelne Adventitiazellen haben einen geschwollenen Kern und schwach basophiles Protoplasma bekommen.

In den nächsten Stadien: die Isolierung der Stromazellen, die Tröpfchenbildung und Vakuolisierung deren Protoplasma nehmen zu.

Nach 18 und 24 Stunden: in der entstandenen Abszeßwand finden sich auch einzelne rundliche, basophile Wanderzellen.

V. Epikrise.

Die geschilderten Untersuchungen ergaben als Hauptergebnis das sehr frühzeitig nachweisbare Auftreten charakteristischer, morphologischer Veränderungen als Reaktion auf den gesetzten Entzündungsreiz. Diese Veränderungen begannen bei den Gefäßendothelien schon nach 5 Minuten, waren bei ihnen und den Bindegewebszellen nach 30 Minuten deutlich, und traten vor allem in einer zunehmenden Vergrößerung von Zellkörpern und Kernen zutage, daneben aber auch in einer auffallenden Basophilie des Protoplasmas. Letztere scheint mit der Aktivierung dieser Zellen in einem proportionellen Verhältnis zu stehen. Das ist in Einklang mit den Beobachtungen von Askanazy [1]) aus dem Jahre 1902 anläßlich seiner Studien über die Basophilie als Ausdruck der Jugend und Aktivierung von Gewebszellen.

Diese erwähnten Vorgänge an den Stromazellen, einschließlich der Endothelien, dürfen als progressives, aktives Reagieren auf die „entzündlichen“ Reize angesprochen werden, das den später auftretenden Zellveränderungen, wie Abnehmen der Basophilie und Kernveränderungen, bis zu beginnender Karyorrhexis, gegenübersteht. Der Schwund der Basophilie bedeutet Aufhören einer aktiven Reaktion, Zurückkehren in einen Ruhezustand in dieser Hinsicht; Karyorrhexis entspricht Zerfallsvorgängen. Bezüglich der „Vakuolen-“ und Tropfenbildung im Protoplasma kann man verschiedene Auffassungen vertreten, doch ist immer möglich, daß es sich teils um Zellödem teils um aktiven Zellchemismus handelt. Die regressiven, nekrobiotischen Veränderungen finden in den Stadien der Abszeßbildung mit der völligen Auflösung der Zellen ihren Abschluß.

[1]) Zentralbl. f. Pathol. 1902.

Die Aktivierung der Zellen geht einher mit einer Loslösung und Abwanderung vieler Elemente aus ihrem Verbande mit der kollagenen Grundsubstanz, beziehungsweise mit der Gefäßwand, wie dies bei den gänzlich isolierten Stromazellen, sowie an den Gefäßendothelien gegen die Blutbahn und das Gewebe beobachtet werden konnte.

Gerade über die Herkunft dieser Wanderzellen, an die die Fragen der Beziehung der einzelnen beweglichen Zellen zueinander aufs Engste anknüpfen, ist es bekanntlich bisher nicht leicht, zu bestimmten Resultaten zu kommen. Ich sah abwandernde Gefäßendothelien, die monocytären Blutzellen glichen, andererseits lymphoide Elemente, die sich, besonders deutlich in den VAN GIESON- und GIEMSA-Präparaten, als histiogenen Ursprunges erwiesen. Nirgends gaben sich Anhaltspunkte für die Bildung von Adventitiazellen aus Gefäßendothelien, da außerhalb des Endothelrohres gefundene, wandernde, mit Wahrscheinlichkeit als Endothelzellen anzusprechende Elemente sich von den Adventitiazellen unterschieden. Ebensowenig konnte ich einen genetischen Zusammenhang der Adventitiazellen mit Leukocyten feststellen, da sich keine Übergangsformen bemerken ließen, und es mir nicht gelang durch die Färbung der Oxydasen-Granula (Benzidin) solche in den Adventitiazellen sichtbar zu machen. Es ist übrigens nicht zu vergessen, daß meine Studien sich nur auf die ersten 24 Stunden nach Einsetzen des Entzündungsreizes beziehen. Jedoch habe ich einmal, nach einer Stunde, in vereinzelten aktivierten Stromazellen Oxydasen-Granula gesehen. Sie können in verschiedener Weise gedeutet werden.

In den VAN GIESON-Präparaten trat die Vergrößerung und bessere Begrenzung des gelbgefärbten Protoplasmaleibes besonders deutlich hervor, sowie das Zurückgehen der rotgefärbten Bindegewebsfibrillen, ohne daß es aber gelang einen Übergang dieser letzteren in das gelbgefärbte Zellprotoplasma festzustellen.

Bei der Untersuchung des „Allergie"-Präparates für den 1 Stunde alten Entzündungsherd zeigten sich unterschiedliche Befunde, die wohl darauf zurückzuführen sind, daß dieses Präparat bei einer Ratte gewonnen wurde, bei der schon ältere Entzündungsherde bestanden, die zu einer Sensibilisierung des Tieres, zu einer hyperergetischen Reaktion (RÖSSLE und GERLACH) geführt haben mußten. Dadurch kam hier ein etwas fortgeschritteneres Bild der Entzündung zur Darstellung als es der Zeitperiode entsprochen hätte.

Die so schnell einsetzende Basophilie der Stromazellen drängt natürlich die Frage auf, welches die mikrochemische Natur dieser Reaktion ist. Es kann sich einmal im alten Sinne EHRLICH's um die Ausscheidung einer spezifischen Substanz handeln, die dieser Forscher zuerst als δ-Granula deutete, dann mit ASKANAZY als einen das Protoplasma diffus durchsetzenden Stoff ansprach. Aber auch hier braucht eine scharfe Grenze zwischen Chemie und kolloidalem Umbau nicht zu bestehen. So

hat man die Basophilie (Referat über „die Physikochemie der Entzündung“ von H. Schade[1]) als Folge der Azidose im Entzündungsgebiet aufgefaßt. Allein auch diese könnte kaum ohne chemische Prozesse im engeren Sinne vor sich gehen.

Weitere progressive Veränderungen im Sinne der mitotischen Zellvermehrung konnte ich in der Frist von 24 Stunden noch nicht sicher nachweisen.

Abgesehen von den erwähnten Gefäßalterationen offenbarte sich die Gefäß-Reaktion schon frühzeitig durch das Auftreten von Ödem mit Fibrinniederschlägen in der Grundsubstanz.

Es sei mir auch an dieser Stelle gestattet, Herrn Prof. Dr. M. Askanazy meinen wärmsten Dank auszusprechen für seine Anregung zu dieser Arbeit, sowie auch für die freundliche Unterstützung, die er mir bei ihrer Ausführung zuteil werden ließ.

[1]) Verhandlungen der deutsch. pathol. Ges. in Göttingen 1923, Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anatomie.

G. Pätz'sche Buchdr. Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.